

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
 INSTITUT NATIONAL  
 DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
 PARIS

(11) N° de publication : 2 812 545

(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : 00 10065

(51) Int Cl<sup>7</sup> : A 61 K 9/72, A 61 P 29/00

(12)

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 03.08.00.

(30) Priorité :

(43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 08.02.02 Bulletin 02/06.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : Se reporter à la fin du présent fascicule

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : AIR LIQUIDE SANTE (INTERNATIONAL) Société anonyme — FR.

(72) Inventeur(s) : LEMAIRE MARC, LECOURT LAURENT et LESCURE FRANCK.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : L'AIR LIQUIDE SOCIETE ANONYME POUR L'ETUDE ET L'EXPLOITATION DES PROCESSES GEORGES CLAUDE.

(54) AEROSOL MEDICAMENTEUX INHALABLE DANS LE TRAITEMENT OU LA PREVENTION DE LA DOUCEUR.

(57) L'invention concerne une utilisation d'au moins un gaz en association avec au moins un produit actif pour fabriquer un médicament inhalable ou une partie d'un médicament inhalable destiné à traiter ou à prévenir la douleur chez l'homme ou l'animal. Le gaz est choisi parmi l'hélium, l'oxygène, l'azote, le xénon, l'hydrogène, le monoxyde de carbone (CO), le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>), l'argon, le krypton, le monoxyde d'azote (NO), le protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O), les hydrocarbures carbonés, les fluoro-carbonés et les mélanges de plusieurs de ces gaz. Le produit actif est choisi parmi le paracétamol, l'acide acétylsalicylique, l'acide arylcarboxylique, les corticostéroïdes, les minéralostéroïdes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et ses dérivés, la codéine et ses dérivés, la morphine et les morphinomimétiques.

FR 2 812 545 - A1



5        L'invention porte sur l'utilisation d'un gaz ou d'un mélange gazeux, d'une part, et d'un produit ou substance thérapeutiquement actif, d'autre part, pour fabriquer tout ou partie d'un médicament inhalable, en particulier un aérosol, destiné à traiter ou à prévenir la douleur.

Actuellement, pour lutter contre la douleur, on administre le  
10      médicament ou la substance médicamenteuse anti-douleur soit par voie entérale, soit par voie parentérale.

La voie entérale consiste à administrer un produit ou une substance active par les voies digestives du patient, c'est-à-dire soit de lui faire absorber ou avaler par la bouche le médicament par exemple sous forme  
15      d'une poudre, d'une pilule, d'un comprimé, d'un liquide ; soit d'introduire la substance active par l'anus, par exemple sous forme de suppositoire.

Toutefois, la voie entérale est plus adaptée au traitement de la douleur chronique qu'à la prise en charge de la douleur aiguë .

Parmi les voies d'administration des médicaments visant à lutter  
20      contre la douleur, notamment la douleur aiguë, la voie parentérale est la plus utilisée .

Administrer un médicament ou une substance thérapeutiquement active à un malade par la voie parentérale consiste habituellement à injecter ledit médicament audit patient au moyen d'une seringue munie d'une  
25      aiguille.

Une injection par voie parentérale peut être notamment intradermique, intravasculaire, intramusculaire, sous-cutanée.....

Cependant, les problèmes et risques engendrés par une administration de médicament par voie parentérale sont de plusieurs types,  
30      à savoir les risques pour les patients, les risques pour le personnel soignant

et le rapport efficacité / tolérance des produits administrés.

Plus précisément, en ce qui les risques ou inconforts pour les patients, on comprend aisément que l'effraction cutanée causée par le système d'injection, en particulier l'aiguille, est souvent vécue comme une agression, en particulier chez les enfants, mais aussi chez les patients dont le réseau veineux est d'accès difficile, tels les sujets âgés, les patients atteints de pathologies lourdes (cancer, immunodéficience acquise ou congénitale...), toxicomanes... Ce sentiment est lié à la douleur répétée, créée par l'effraction cutanée lors de l'injection.

En dehors de cette sensation d'agression, l'acte en lui même est potentiellement dangereux. En effet, le risque d'effraction veineuse, c'est-à-dire de détérioration des vaisseaux sanguins, est non négligeable lors d'une injection de type intra-musculaire ou intra-dermique.

Un autre risque potentiel est celui de l'hémorragie qui peut en résulter et la formation d'un hématome sous cutané, en particulier chez les patients hémophiles ou soumis à un traitement par des produits anti-coagulants.

En outre, certains patients sont dits "impiquables" du fait de l'état de leur réseau veineux ; du fait de l'âge, c'est le plus souvent le cas des enfants ou des personnes âgées ; de l'abus de drogues par exemple les toxicomanes ; de multiples ponctions ou injections dans le cadre de traitements lourds, tels les patients traités pour des cancers ou des hémopathies malignes, les patients obèses...

Pour toutes ces populations de malades, le risque est celui d'une lymphangite qui peut se sur-infecter chez les patients immunodéprimés, notamment ceux atteints d'une pathologie du type HIV, cancer, hémopathies... Chez ces patients, le risque majeur encouru est constitué par l'infection sur cathéter, pouvant entraîner une septicémie avec des dégâts organiques au niveau du cœur, foie, rein, poumon..., nécessitant l'ablation du cathéter, la mise en place d'une antibiothérapie lourde et non dénuée de risque toxique et surtout retardant la poursuite du traitement de la

maladie initiale.

Il va de soi que tous ces risques se multiplient et croissent avec la chronicité des maladies comme dans les cancers, les maladies inflammatoires chroniques...

5 Par ailleurs, il existe aussi des risques évidents pour le personnel médical soignant (infirmières, sages-femmes, médecins), qui doivent absolument éviter tout contact avec le sang contaminé du malade lors de l'injection du médicament.

En outre, il a été démontré qu'un médicament administré par voie entérale ou parentérale est métabolisé dans la majorité des cas, c'est ce que l'on appelle l'effet de premier passage hépatique.

Par tenir compte de cet effet, il est classiquement nécessaire soit d'augmenter la dose initiale de principe actif tout en sachant que seule une faible partie dudit principe actif sera réellement efficace car non métabolisé, soit d'utiliser une pro-drogue dont le métabolisme donnera naissance à la drogue active.

Toutefois, dans tous les cas, le rapport de la dose active à la dose administrée est faible, ce qui par ailleurs augmente les risques toxiques des médicaments en diminuant le rapport bénéfices / risques.

20 En d'autres termes, le problème qui se pose est de proposer une composition thérapeutiquement efficace pour lutter contre la douleur qui puisse être administrée de façon sûre tant pour le patient que pour le personnel soignant, et qui ne présente donc pas les problèmes et risques susmentionnés.

25 De plus, ladite composition thérapeutiquement efficace ou médicament doit être aussi facile à produire au plan industriel ou pharmaceutique.

La solution à ces problèmes apportée par les inventeurs de la présente invention repose essentiellement sur l'utilisation de la voie inhalée  
30 pour administrer les substances actives au malade et ce, à la place des

voies entérale et parentérale classiquement utilisées.

La voie inhalée ou aérosolthérapie peut permettre, dans certaines conditions, de résoudre les problèmes liés à l'usage de la voie parentérale et, dans une moindre mesure, de la voie entérale.

5 En effet, un intérêt principal de la voie inhalée est de permettre le passage de la drogue ou substance thérapeutiquement active directement dans le sang artériel du malade, via une surface de passage et d'échange importante, en particulier la membrane alvéolo-capillaire du tractus respiratoire, et donc en évitant le métabolisme hépatique ou rénal qui  
10 engendre habituellement une dégradation d'une partie du médicament et nécessite alors d'augmenter les doses administrées pour prendre en compte ces pertes de substance active.

Administrer le médicament par voie inhalée, sous forme d'aérosol, permet non seulement de minimiser les risques qui existent avec les  
15 administrations par voie parentérale et ce, sans perdre l'efficacité du médicament, mais aussi de traiter certaines pathologies qui ne peuvent pas l'être par voie entérale alors que les malades atteints de ces pathologies font partie de populations pour lesquelles la voie parentérale n'est pas ou mal adaptée ou utilisable.

20 Jusqu'à aujourd'hui, la voie inhalée était essentiellement utilisée pour traiter des pathologies ou affections locales du tractus respiratoire, à savoir les maladies pulmonaires et bronchiales, tel l'asthme.

A ce titre, on peut citer les documents EP-A-680315, EP-A-655237, WO-A-98/7419, EP-A-550031, EP-A-384371, EP-A-658101, EP-A-625046,  
25 EP-A-616525, EP-A-556256, EP-A-556239, EP-A-616523, EP-A-539674, EP-A-789557, EP-A-799024, EP-A-741588, WO-A-99/53901 et WO-A-99/55319.

Or, l'utilisation d'aérosols médicamenteux dans le traitement de la douleur n'a, jusqu'à maintenant, jamais été décrit ou suggéré, en particulier  
30 pour les pathologies non-pulmonaires et non-bronchiales.

La solution de l'invention repose sur une utilisation d'au moins un gaz en association avec au moins un produit actif pour fabriquer un médicament inhalable ou une partie d'un médicament inhalable destiné à traiter ou à  
5 prévenir la douleur chez l'homme ou l'animal.

Selon le cas, l'utilisation de l'invention peut comprendre l'une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- le produit actif est choisi parmi les antalgiques.
- le produit actif est choisi parmi les composés à action anti-inflammatoire.
  - le produit actif est choisi parmi les anti-pyrétiques.
  - le produit actif est choisi parmi le paracétamol, l'acide acétylsalicylique, l'acide aryl carboxylique, les corticostéroïdes, les minéralostéroïdes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et ses dérivés, la codéine et ses dérivés, la morphine et les morphinomimétiques.
  - le gaz est choisi parmi l'hélium, l'oxygène, l'azote, le xénon, l'hydrogène, le monoxyde de carbone (CO), le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>), l'argon, le krypton, le monoxyde d'azote (NO), le protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O), les hydrocarbures carbonés, les fluoro-carbonés et les mélanges de plusieurs de ces gaz.
  - le médicament inhalable est sous forme d'un aérosol comprenant ledit gaz et ledit produit actif sous forme de poudre, de liquide ou d'un mélange poudre/liquide.
  - le médicament inhalable contient une quantité thérapeutiquement efficace de produit actif et dans laquelle l'association dudit au moins un gaz avec ledit au moins un produit actif conduit à un effet synergique.
  - le médicament inhalable contient au moins un gaz choisi parmi le CO et le NO, de préférence un mélange gazeux contenant NO et CO, et au moins un produit actif à action anti-inflammatoire .
  - le médicament inhalable contient au moins un gaz choisi parmi le O<sub>2</sub>

et le N<sub>2</sub>O, de préférence un mélange gazeux contenant O<sub>2</sub> et N<sub>2</sub>O, et au moins un produit actif antalgique ou morphinique.

L'invention concerne aussi un médicament inhalable formé d'une association d'au moins un gaz et d'au moins un produit actif à action  
5 analgésique, ainsi qu'un dispositif pour délivrer un aérosol comprenant un réservoir muni d'une ouverture de réservoir, un diaphragme comprenant une ouverture de diaphragme, ledit diaphragme étant en insertion hermétique au niveau de l'ouverture de réservoir, et une tige de valve passant au travers de l'ouverture de diaphragme et l'ouverture de réservoir et étant en insertion  
10 10 hermétique coulissante dans l'ouverture de diaphragme, caractérisé en ce que le réservoir contient un médicament inhalable formé d'une association d'au moins un gaz et d'au moins un produit actif à action analgésique, en particulier un gaz et/ou un produit actif tels que donnés ci-dessus.

Dans le cadre de la présente invention, les termes "produit actif" sont  
15 utilisés dans un sens général pour désigner tout composé, toute molécule, tout principe actif, toute substance, toute composition, organique, minérale ou végétale, ou leurs mélanges, sous quelque forme que ce soit, à savoir liquide, solide, mélange liquide/solide, suspension, dilution, émulsion ayant une activité thérapeutique non nulle dans le traitement de la douleur, c'est-à-  
20 dire dont l'administration au patient va engendrer une diminution de sa perception ou de sa sensation de douleur.

A souligner que les pathologies broncho-pulmonaires, tel l'asthme, sont exclus du champ de protection de la présente invention.

Dans le cadre de l'invention, on peut envisager des associations  
25 thérapeutiques du type CO/NO et anti-inflammatoires, O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O et antalgiques ou morphiniques ...

Dans le cadre de l'invention, le gaz est choisi parmi l'hélium, l'oxygène, l'azote, le xénon, l'hydrogène, le dioxyde de carbone, l'argon, le krypton, le monoxyde de carbone (CO), le monoxyde d'azote (NO), le  
30 protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O), les hydrocarbures carbonés ou fluoro-carbonés et

les mélanges de plusieurs de ces gaz. Les hydrocarbures carbonés ou fluoro-carbonés utilisables sont classiquement des gaz ou des mélanges gazeux à base d'heptafluoropropane, de tétrafluoroéthane ou d'autres gaz similaires ; ceux-ci servent essentiellement à diluer les gaz 5 thérapeutiquement actifs, tels le N<sub>2</sub>O, le NO, le CO..., et/ou à propulser l'aérosol médicamenteux ; ils n'ont donc pas d'action thérapeutique à proprement parler.

Utiliser la voie inhalée pour administrer un médicament anti-douleur présente aussi d'autres avantages pour le patient, à savoir qu'en évitant un 10 acte dououreux, la voie inhalée permet de réduire le risque infectieux, inflammatoire et hémorragique.

De plus, la voie inhalée permet de réduire la dose administrée de principe actif, permet d'associer des formes galéniques différentes de principes actifs synergiques et permet de vérifier l'observance du traitement 15 par le malade, notamment si l'on utilise un appareil d'aérosolthérapie adapté, tel l'appareil commercialisé par AIR LIQUIDE SANTE sous la dénomination commerciale OPTINEB™. Toutefois, d'autres dispositifs peuvent être utilisés comme expliqué ci-après.

Par ailleurs, grâce à l'administration du médicament par la voie 20 inhalée, il est désormais possible ou plus facile de soigner les populations de malades dit "à risques" ou "difficiles", tels les patients immunodéprimés, c'est-à-dire atteints de cancers, d'hémopathies ou d'hépatites B ou C, les toxicomanes, les malades atteints du virus HIV, les patients hémophiles ou sous anti-coagulants, ou encore les patients dont le réseau veineux est 25 difficile d'accès, tels les enfants, les personnes âgées ou obèses.

Dans le cadre de l'invention, le médicament peut être préparé sous une forme stable et être conditionné, par exemple, dans des récipients sous pression, tels des distributeurs de produits aérosols à actionnement par pression digitale, comme décrit notamment dans le document EP-A-708805.

30 Selon le cas, le médicament peut aussi être préparé juste avant son

administration au patient, c'est-à-dire extemporanément.

De façon générale, lors de la mise en œuvre d'un traitement par aérosolthérapie selon l'invention, les gaz utilisables peuvent être utilisés de plusieurs manières, qui peuvent se combiner entre elles, à savoir :

- 5      - pour réaliser la nébulisation si l'on considère un système de nébulisation pneumatique,
- en tant que vecteur du nébulisât et ce, quelque soit le système de nébulisation employé,
- pour les propriétés thérapeutiques de ces gaz sur la cible
- 10     thérapeutique elle-même ou sur le principe actif nébulisé, en particulier lorsque le produit actif et le gaz agissent de façon synergique.

Toutefois, nébulisation et vectorisation du gaz sont parfois confondues, c'est-à-dire qu'un même gaz nébulise le produit actif et le vectorise ensuite dans le tractus pulmonaire du patient.

- 15     A l'inverse, lorsqu'il est souhaitable ou nécessaire de bien distinguer entre ces deux fonctions, on peut utiliser par exemple un système tel le dispositif OPTI+™ commercialisé par la Société Vitalaire qui peut être couplé, d'une part, à un ventilateur médical pour délivrer une pression positive d'un gaz respiratoire et, d'autre part, à un système de nébulisation à l'oxygène, par exemple.

On estime qu'une nébulisation efficace pour atteindre les alvéoles des poumons doit générer des particules d'aérosol d'environ 1 à 5 µm.

- 25     La nature physique du gaz est donc à prendre en compte et on peut estimer, hors considérations physiologiques, que tout gaz de nature physique proche de l'oxygène sera un bon gaz nébuliseur. L'oxygène ou des mélanges gazeux à base d'oxygène sont envisageables car ils permettent d'utiliser un même gaz pour la vectorisation et la nébulisation

- 30     De la même façon, certains gaz modifiant les paramètres hémodynamiques cardio-pulmonaire (débit cardiaque, volémie...) sont susceptibles d'influer sur l'efficacité de la nébulisation.

De façon analogue, certains gaz ayant des effets thérapeutiques peuvent être utilisés comme vecteurs du nébulisat de produit actif contenant le ou les principes actifs et ce, de manière à augmenter l'effet desdits principes actifs nébulisés grâce à une action synergique du gaz et desdits 5 principes actifs.

Ainsi, les associations données dans le tableau suivant peuvent être envisagées dans le cadre du traitement de la douleur.

Tableau: Associations à effet synergique potentiel

10

GAZ	PRINCIPES ACTIFS
O2	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
Xénon	Anti-Inflammatoire Stéroïdien
NO	Aspirine
CO	Morphine
N2O	Morphino-mimétiques
H2	Codéïne et dérivés
Argon	Paracétamol
Krypton	

Le principe actif peut être potentialisé par le gaz de nébulisation. Par exemple, un principe actif stocké sous une forme réduite plus stable peut être potentialisé au moyen d'une nébulisation par un gaz plus ou moins 15 oxydant, tel O<sub>2</sub>, NO, CO ou CO<sub>2</sub>.

Cette approche présente au moins les avantages d'une meilleure stabilité du principe actif libéré dans l'organisme et d'un ciblage plus efficace des cellules visées par le traitement.

Cette approche est valable pour n'importe quel traitement de la  
5 douleur que l'on veut faire agir de façon ciblée.

A titre d'exemple, un dispositif portable manuel pour délivrer un aérosol selon l'invention peut comprendre, comme schématisé sur la figure annexée, un réservoir 1 muni d'une ouverture de réservoir 6, un diaphragme 3 comprenant une ouverture 5 de diaphragme, ledit diaphragme étant en  
10 insertion hermétique au niveau de l'ouverture 6 de réservoir, et une tige 2 de valve passant au travers de l'ouverture 5 de diaphragme et l'ouverture 6 de réservoir et étant en insertion hermétique coulissante dans l'ouverture 5 de diaphragme.

Le réservoir 1 contient un médicament 4 inhalable formé d'une  
15 association d'au moins un gaz et d'au moins un produit actif à action analgésique selon l'invention.

Dans le réservoir 1, le produit actif peut être sous forme de poudre, de liquide ou de leurs mélanges, notamment des particules dissoutes ou dispersées dans un liquide.

20 L'utilisateur peut faire sortir l'aérosol contenu dans le récipient 1 en exerçant une pression sur la tige 2 dans le sens tendant à déplacer ladite tige 2 vers l'intérieur du récipient 1.

Revendications

1. Utilisation d'au moins un gaz en association avec au moins un produit actif pour fabriquer un médicament inhalable ou une partie d'un médicament inhalable destiné à traiter ou à prévenir la douleur chez l'homme ou l'animal.
2. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle le produit actif est choisi parmi les antalgiques.
3. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle le produit actif est choisi parmi les composés à action anti-inflammatoire.
4. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle le produit actif est choisi parmi les anti-pyrétiques.
5. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, dans laquelle le produit actif est choisi parmi le paracétamol, l'acide acétylsalicylique, l'acide aryl carboxylique, les corticostéroïdes, les minéralostéroïdes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et ses dérivés, la codéine et ses dérivés, la morphine et les morphinomimétiques.
6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5, dans laquelle le gaz est choisi parmi l'hélium, l'oxygène, l'azote, le xénon, l'hydrogène, le monoxyde de carbone (CO), le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>), l'argon, le krypton, le monoxyde d'azote (NO), le protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O), les hydrocarbures carbonés, les fluoro-carbonés et les mélanges de plusieurs de ces gaz.

7. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6, dans laquelle le médicament inhalable est sous forme d'un aérosol comprenant ledit gaz et ledit produit actif sous forme de poudre, de liquide ou d'un mélange poudre/liquide.

5

8. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 7, dans laquelle le médicament inhalable contient une quantité thérapeutiquement efficace de produit actif et dans laquelle l'association dudit au moins un gaz avec ledit au moins un produit actif conduit à un effet synergique.

10

9. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 8, dans laquelle le médicament inhalable contient au moins un gaz choisi parmi le CO et le NO, de préférence un mélange gazeux contenant NO et CO, et au moins un produit actif à action anti-inflammatoire .

15

10. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 9, dans laquelle le médicament inhalable contient au moins un gaz choisi parmi le O<sub>2</sub> et le N<sub>2</sub>O, de préférence un mélange gazeux contenant O<sub>2</sub> et N<sub>2</sub>O, et au moins un produit actif antalgique ou morphinique.

20

11. Médicament inhalable formé d'une association d'au moins un gaz et d'au moins un produit actif à action analgésique.

25

12. Médicament selon la revendication 11, caractérisé en ce que le produit actif est choisi parmi le paracétamol, l'acide acétylsalicylique, l'acide arylcarboxylique, les corticostéroïdes, les minéralostéroïdes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et ses dérivés, la codéine et ses dérivés, la morphine et les morphinomimétiques.

30

13. Médicament selon la revendication 11 ou 12, caractérisé en ce

que le gaz est choisi parmi l'hélium, l'oxygène, l'azote, le xénon, l'hydrogène, le monoxyde de carbone (CO), le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>), l'argon, le krypton, le monoxyde d'azote (NO), le protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O), les hydrocarbures carbonés, les fluoro-carbonés et les mélanges de plusieurs  
5 de ces gaz.

14. Dispositif pour délivrer un aérosol comprenant :

- un réservoir (1) muni d'une ouverture (6) de réservoir,
- un diaphragme (3) comprenant une ouverture (5) de diaphragme,  
10 ledit diaphragme (3) étant en insertion hermétique au niveau de l'ouverture de réservoir (6), et
  - une tige (2) de valve passant au travers de l'ouverture de diaphragme (5) et l'ouverture de réservoir (6) et étant en insertion hermétique coulissante dans l'ouverture de diaphragme (5),
- 15 caractérisé en ce que le réservoir (1) contient un médicament (4) inhalable formé d'une association d'au moins un gaz et d'au moins un produit actif à action analgésique, en particulier un gaz selon la revendication 13 et/ou un produit actif selon la revendication 12.

2812545

1/1

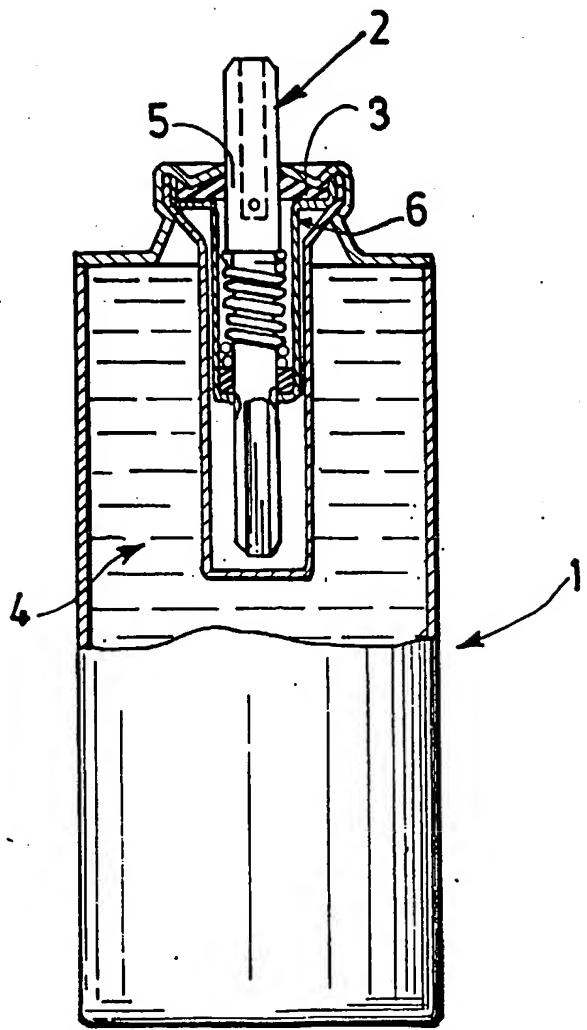


FIGURE UNIQUE



INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

## RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

2812545

N° d'enregistrement  
nationalFA 590251  
FR 0010065

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 198713 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 1987-089866 XP002165055 & JP 62 039531 A (SHIMA M), 20 février 1987 (1987-02-20) * abrégé *	1-3,6-8, 10,11,13	A61K9/72 A61P29/00
E	US 6 125 844 A (N.G.SAMIOTES) 3 octobre 2000 (2000-10-03) * revendications 1,2,5,6,9,10,13 * * colonne 2, ligne 43 - ligne 50 * * colonne 6, ligne 21 - ligne 34 * * colonne 8, ligne 60 - colonne 9, ligne 12 * * figures 2,3,7,8,10-12 *	1-14	
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 011, no. 214 (C-434), 10 juillet 1987 (1987-07-10) & JP 62 033115 A (KAO CORP), 13 février 1987 (1987-02-13) * abrégé *	1-14	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) A61K
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 199918 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 1999-210743 XP002165056 & JP 11 049665 A (OSAKA ZOSENSHO KK), 23 février 1999 (1999-02-23) * abrégé *	1-14	
A	EP 0 868 921 A (BOC GROUP,UK) 7 octobre 1998 (1998-10-07) * revendications *	1-14 -/-	

1

EPO FORM 1903 12.99 (PC14)

Date d'achèvement de la recherche

10 avril 2001

Examinateur

Scarpone, U

## CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS

- X : particulièrement pertinent à lui seul
- Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
- A : arrière-plan technologique
- O : divulgation non-écrite
- P : document intercalaire

- T : théorie ou principe à la base de l'invention
- E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.
- D : cité dans la demande
- L : cité pour d'autres raisons
- & : membre de la même famille, document correspondant

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE



2812545

N° d'enregistrement  
nationalFA 590251  
FR 0010065

## RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A,D	<p>WO 95 02651 A (MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING COMPANY) 26 janvier 1995 (1995-01-26)</p> <p>* revendications *</p> <p>* figures *</p> <p>-----</p>	14	
DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)			
1 EPO FORM 1503 12.98 (POUC 14)		Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
		10 avril 2001	Scarpone, U
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T: théorie ou principe à la base de l'invention E: document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date ou dépôt ou qu'à une date postérieure. D: cité dans la demande L: cité pour d'autres raisons &: membre de la même famille, document correspondant	
X: particulièrement pertinent à lui seul Y: particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A: annexe-plan technologique O: divulgation non-écrite P: document intercalaire			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox